

Un fragment d'anticòs que podria actuar contra l'Alzheimer

09/2011 - **Medicina i Salut.** Investigadors de la Unitat de Biociències del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular han produït un fragment d'anticòs específic contra els agregats solubles del pèptid A β , responsables de la toxicitat i la mort cel·lular característiques de la malaltia d'Alzheimer, i han demostrat la seva efectivitat en cultiu de neuroblastoma humà, alhora que han revelat el mecanisme pel qual el fragment d'anticòs retira el pèptid A β de la via amiloide. La investigació ha estat publicada al *Biochemical Journal*.



Vermell: VH-CDRs, Blau: Linker, Groc: VL-CDRs

La malaltia d'Alzheimer, descrita per primer cop fa més d'un segle pel metge alemany Alois Alzheimer, està associada a la presència en el cervell d'uns dipòsits insolubles denominats plaques amiloides, formades pel pèptid A β . En l'última dècada s'ha descobert que la mort neuronal característica de la malaltia es deu a la toxicitat dels agregats solubles, denominats oligòmers A β , que precedeixen la formació d'aquestes plaques, i no a les plaques en sí mateixes.

Un dels tractaments terapèutics de la malaltia, ja en l'última fase d'estudis clínics, consisteix en la immunoteràpia, és a dir, en l'ús d'anticossos per tal que actuïn contra els agregats. Però administrar anticossos sencers produeix sovint efectes secundaris severos, com la meningoencefalitis i l'angiopatia amiloide cerebral.

Un equip d'investigadors del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Unitat de Biociències de la UAB, dirigit per la doctora Sandra Villegas, ha aconseguit produir un fragment recombinant de l'anticòs que es troba en l'última fase d'estudis clínics (anomenat fragment variable de cadena senzilla, scFv-h3D6) que únicament conté els dominis responsables de la unió a l'antigen, en aquest cas als oligòmers A β . Els científics han pogut demostrar com aquests fragments actuen contra els oligòmers solubles formats pel pèptid A β de manera efectiva en cultiu cel·lular, i han elucidat el seu mecanisme molecular d'acció.

En la recerca, publicada recentment a la revista *Biochemical Journal*, els científics han estudiat cultius de cèl·lules on els oligòmers A β produïen una mortalitat del 40%. El tractament simultani amb el fragment d'anticòs evità la toxicitat dels oligòmers A β , preservant la viabilitat cel·lular pràcticament al 100%. L'estudi mostra com el mecanisme molecular pel qual s'evita la toxicitat es basa en la capacitat d'aquest fragment "d'arrossegar" els oligòmers A β cap a una via d'agregació diferent a la que segueix el pèptid A β , evitant d'aquesta manera la formació dels agregats que destrueixen les cèl·lules i que atrofen el cervell dels malalts d'Alzheimer. La descripció del mecanisme pel qual el fragment scFv-h3D6 protegeix contra la toxicitat del pèptid A β obre també la possibilitat de millorar el seu potencial terapèutic.

Sandra Villegas

Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular

"An anti-A β (amyloid β) single-chain variable fragment prevents amyloid fibril formation and cytotoxicity by withdrawing A β oligomers from the amyloid pathway". Marta Marin-Argany, Geovanny Rivera-Hernández, Joaquim Martí and Sandra Villegas. *Biochem. J.* (2011) 437, 25–34. DOI:10.1042/BJ20101712.